



TITLE:

神経線維腫症1型に合併したドパミン産生褐色細胞腫の1例

AUTHOR(S):

中澤, 成晃; 岸川, 英史; 秋山, 幸太朗; 山中, 和明; 平井, 利明; 西村, 憲二; 市川, 靖二

CITATION:

中澤, 成晃 ...[et al]. 神経線維腫症1型に合併したドパミン産生褐色細胞腫の1例. 泌尿器科紀要 2012, 58(10): 543-547

ISSUE DATE:

2012-10

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/164994>

RIGHT:

許諾条件により本文は2013-11-01に公開

神経線維腫症 1 型に合併したドパミン産生褐色細胞腫の 1 例

中澤 成晃, 岸川 英史, 秋山幸太朗, 山中 和明
平井 利明, 西村 憲二, 市川 靖二
兵庫県立西宮病院泌尿器科

DOPAMINE-SECRETING PHEOCHROMOCYTOMA WITH NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1: A CASE REPORT

Shigeaki NAKAZAWA, Hidefumi KISHIKAWA, Kotaro AKIYAMA, Kazuaki YAMANAKA,
Toshiaki HIRAI, Kenji NISHIMURA and Yasuji ICHIKAWA
The Department of Urology, Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital

Pheochromocytoma occurs in 0.1-5.7% of patients with neurofibromatosis type 1 (NF1), while dopamine-secreting pheochromocytoma is rare. We report here a rare case of dopamine-secreting pheochromocytoma in a patient with NF1. A 46-year-old woman with NF1 was referred to our hospital with epigastralgia. The patient had no history of hypertension. Abdominal sonography incidentally revealed a left adrenal tumor, while abdominal computed tomography and magnetic resonance imaging findings showed a left adrenal tumor, sized 63 × 58 mm. Laboratory evaluations revealed exclusively elevated urine dopamine levels in addition to elevated serum adrenaline and noradrenaline levels. Laparoscopic left adrenalectomy was performed and the dopamine levels and other catecholamine levels returned to normal postoperatively.

(Hinyokika Kiyō 58 : 543-547, 2012)

Key words : Neurofibromatosis type 1, Dopamine-secreting pheochromocytoma

緒 言

神経線維腫症 1 型 (以下 NF1) は, 皮膚の café-au-lait 斑と神経線維腫などを特徴とする常染色体優性遺伝疾患であり, 褐色細胞腫を合併することが古くから知られている¹⁾. 褐色細胞腫はカテコラミン分泌に伴う様々な症状を呈することが一般的であるが, 中でもドパミン産生褐色細胞腫は稀であり, 褐色細胞腫の典型的症状を呈さず, 高血圧を認めないことが多い. 今回われわれは NF1 に合併したドパミン産生褐色細胞腫の 1 例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者 : 46歳, 女性
主訴 : 心窩部不快感
既往歴 : NF1, 高脂血症
家族歴 : 母, 兄 NF1

現病歴 : 幼少時に NF1 を発症した. 20歳代より頭痛と起立時のふらつきを認めていたが, 鎮痛剤や鉄剤の内服で経過観察. 来院時はこれらの症状を 1 年に数回認める程度で内服はしていなかった. 2011年 5 月心窩部不快感を主訴に当院消化器内科を受診し, 腹部超音波検査で左副腎腫瘍を指摘され当院泌尿器科紹介となる.

現症 : 149.9 cm, 42.8 kg, 91/51 mmHg, 83 bpm.
体幹に多数の café-au-lait 斑と神経線維腫を認めた.
虹彩結節, 視神経膠腫は認めなかった.

血液検査所見 : WBC 5,600/mm³, RBC 472 × 10⁴/mm³, Hb 10.0 g/dl, MCV 74.5 fl, MCH 21.2 pg, MCHC 28.5 g/dl, PLT 38.3 × 10⁴/mm³, Cr 0.55 mg/dl, Fe 10 µg/ml, HbA1c%, 空腹時血糖 91 mg/dl,

Table 1. Results of endocrine test

	測定値	正常値
〈血漿〉		
アドレナリン	675 pg/ml	<100
ノルアドレナリン	6,924 pg/ml	100-450
ドパミン	165 pg/ml	<20
アルドステロン	73.1 pg/ml	36-240
コルチゾール	11.3 µg/dl	4-18.3
DHEA-S	73 ng/ml	33-262
レニン活性	2 ng/ml/hour	0.2-2.7
〈尿中〉		
アドレナリン	214.7 µg/day	3.4-26.9
ノルアドレナリン	896.8 µg/day	48.6-168.4
ドパミン	8,458.8 µg/day	365-961.5
メタネフリン	4.94 mg/day	0.04-0.19
ノルメタネフリン	16.91 mg/day	0.09-0.33
バニルマンデル酸	37.6 µg/day	1.5-4.3

DHEA-S; dehydroepiandrosterone sulfate.



Fig. 1. Magnetic resonance imaging showed an oval mass in the left medulla, which was characterized by heterogeneous intensity on T2-weighted images and enhanced by gadolinium contrast.

TG 74 ng/ml, HDL-C 63 ng/ml, LDL-C 168 ng/ml. 鉄欠乏性小球性小色素性貧血と軽度の高脂血症を認めた。また内分泌学的検査において血中、尿中カテコラミンおよびその代謝産物の上昇を認めた (Table 1)。

画像所見：CT, MRI 検査において左副腎に内部不均一、辺縁整の 63×58 mm の腫瘍を認めた (Fig. 1)。MIBG シンチグラフィーでは左副腎に一致した異常集積を認め、以上より左副腎褐色細胞腫と診断した。

経過：術前 3 週間前からメシル酸ドキサゾシン 2 mg/日の内服を開始したが、頭痛増強のため増量でき

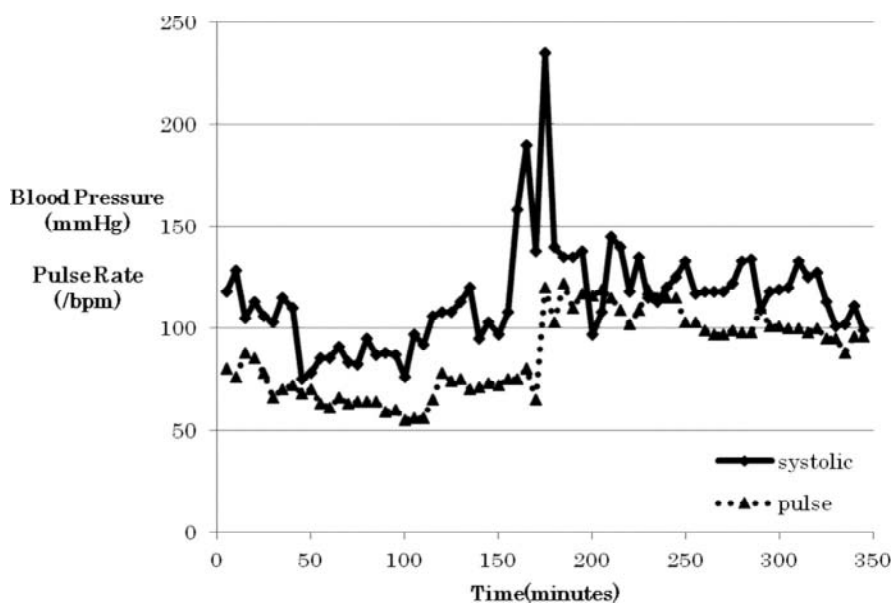
ず 1 mg/日に減量し 2011 年 8 月腹腔鏡下左副腎摘除術を施行した。手術時間は 3 時間 39 分、出血量は 20 ml であった。腫瘍操作時には収縮期血圧は 200 mmHg 以上に上昇したが、副腎静脈切断後は安定した。術中の血圧変動および血中カテコラミン濃度は Fig. 2 に示した。術後合併症はなく 6 日後に軽快退院した。現在術後 7 カ月が経過し、頭痛、起立時ふらつきの症状はなく、血圧は 111/58 mmHg で経過している。また術後 2 カ月時の採血でカテコラミン値も正常化している。

摘出標本：腫瘍は 7.5×6×5 cm の球形で、弾性硬、表面は薄い被膜に覆われ、辺縁に正常副腎を認めた。内部に嚢胞を認めた (Fig. 3)。

病理組織学的所見：腫瘍細胞は多形性を示し胞巣状および充実性に増殖する像を認め、細血管の網工に囲まれていた (Fig. 4)。免疫組織学的にはクロモグラニン A に陽性であった。以上の病理学的所見から NF1 に合併した左副腎褐色細胞腫と診断した。

考 察

NF1 は café-au-lait 斑、神経線維腫などの皮膚疾患を特徴とする常染色体優性遺伝疾患である。発生率は 3,000~4,000 出生に 1 人の割合とされており、最も発生頻度の高い遺伝性疾患の 1 つである。浸透率は 100% であるが、表現型は様々である。責任遺伝子は 17 番染色体長腕上 (17q11.2) にある NF1 遺伝子であり、その遺伝子産物である neurofibromin の発現低下が



	術前	腫瘍操作時	副腎静脈切断時	手術終了時	術後 2 カ月	正常値
アドレナリン (pg/ml)	675	15,033	24,740	4,415	14	<100
ノルアドレナリン (pg/ml)	6,924	47,510	71,716	19,038	248	100-450
ドパミン (pg/ml)	165	438	1,388	323	24	< 20

Fig. 2. Perioperative and postoperative clinical course and catecholamine levels.



Fig. 3. Macroscopic appearance of the adrenal tumor.

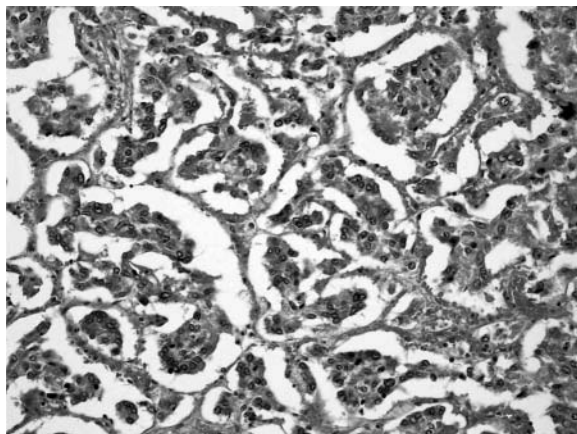


Fig. 4. Microscopic appearance (H & E stain).

腫瘍の発生と関連しているとされている²⁾。

NF1 は日本皮膚科学会の NF1 診断基準³⁾に則り、①思春期以降では最大径 15 mm 以上の café-au-lait spots が 6 個以上、②複数の神経線維腫または 1 つの叢状神経線維腫、③腋窩または鼠径の雀卵斑、④視神経膠腫、⑤複数の Lisch 結節（虹彩の過誤腫）、⑥骨病変（蝶形骨形成不全、偽関節、側弯など）のうち 2 つ以上の症状もしくは 1 症状と 1 親等（両親・兄弟・家族）の家族歴を満たすことで診断できる。本症例では café-au-lait 斑、神経線維腫、家族歴を有していた。

NF1 における褐色細胞腫の発生率は高く、正常人に比し約 10 倍程度の頻度で合併するとされる。Walther ら⁴⁾によると、NF1 の 0.1~5.7% に褐色細胞腫が合併すると報告している。NF1 における褐色細胞腫の診断時年齢（平均 42 歳）、腫瘍発生部位（片側性 84%、両側性 9.6%、異所性 6.1%）、悪性頻度（11.5%）は、通常の褐色細胞腫とおおむね同じ頻度であると報告されている。また Kalff ら⁵⁾は NF1 患者が高血圧を呈した場合、原因が褐色細胞腫である割合は 56% であると述べている。

Table 2. Reported cases of pheochromocytosis with NF1 in Japan (1950–2011)

性別	
男性	48例 (44.8%)
女性	59例 (55.1%)
年齢	14–72歳 (43.8 ± 13.9)
NF1 家族歴	
あり	46例 (43.0%)
なし	13例 (12.2%)
不明	48例 (44.8%)
高血圧	
あり	85例 (79.4%)
なし	22例 (20.6%)
腫瘍部位	
右副腎	47例 (43.9%)
左副腎	45例 (42.1%)
両側副腎	8例 (7.5%)
異所性	7例 (6.5%)
腫瘍径	0.5–15 cm (5.39 ± 2.34)
良悪性	
良性	92例 (86.0%)
悪性	15例 (14.0%)

本邦における NF1 に合併した褐色細胞腫は、高山ら⁶⁾が 1950 年から 2001 年までの 67 例を報告している。今回われわれはさらに報告例を加え 107 例を集計した (Table 2)。平均年齢は 43.8 歳で、43% に NF1 の家族歴を有していた。腫瘍径は平均 5.39 cm で 15 例 (14%) に悪性褐色細胞腫を認めた。20.6% に高血圧を認めない。

高血圧を来さない機序に関しては、1) 持続的なカテコラミン分泌刺激によりカテコラミン受容体が down regulation を起こしている、2) 褐色細胞腫内の多種のオピオイドペプチドが褐色細胞腫膜に存在する受容体を介してカテコラミン分泌を抑制する、3) 産生カテコラミンが活性をもたない代謝型である、などが推察されている⁷⁾。本症例でもそれらの可能性があるが、その他の理由の 1 つとして尿中ドパミンが高値であり、ドパミン産生が亢進していたことによる可能性がある。

ドパミン産生優位の褐色細胞腫の場合、血圧上昇を認めないことが知られている。Foo ら⁸⁾は 1984 年から 2008 年までのドパミン産生褐色細胞腫 14 例に関して検討しているが、それによるとドパミン産生褐色細胞腫は稀であり、また典型的症状を呈さないことが多く、13.3% にしか高血圧を認めなかった。同様に Proye ら⁹⁾の検討でも 13.3% にしか高血圧を認めなかったとしている。

低用量 (0.5~2.0 µg/kg/min) のドパミンは血管、特に腎、腸間膜、ならびに冠血管に存在する D1 受容体を介して血管拡張作用を示し、腎尿細管の D1 受容

体を活性化させ、Na 再吸収を抑制する。中等量 (2.0~10.0 $\mu\text{g/kg/min}$) では交感神経終末のノルアドレナリンの放出を刺激し心収縮力増強作用を示す。末梢血管では D2 受容体の活性化によって、ノルアドレナリンの放出を抑制し血管拡張に働くため血圧の変化は少ない。高用量 (10.0~20.0 $\mu\text{g/kg/min}$) では $\alpha 1$ 受容体刺激優位となり、末梢血管収縮による血管抵抗の上昇を来し血圧上昇を示す⁹⁻¹¹⁾。

ドパミンは硫酸抱合酵素により抱合されて活性を失うため、血中ドパミンの約98%は生理的活性のない抱合型で、活性のある遊離型ドパミンの生理的濃度はノルアドレナリンやアドレナリンに比し非常に低値である¹²⁾。一般に血中、尿中ドパミンは遊離型の濃度を測定しており、本症例の尿中ドパミンの上昇は遊離型 DA の上昇を示している。つまり、アドレナリン、ノルアドレナリン上昇による血圧上昇作用をドパミンが抑制していた可能性が推察される。

ドパミン産生褐色細胞腫の明確な診断基準はない。一般的にドパミン産生褐色細胞腫の場合、ドパミンからノルアドレナリンへの変換酵素であるドパミン β 水酸化酵素活性が欠乏しているため、ノルアドレナリン、アドレナリンが正常値となることが多い。しかし、必ずしもノルアドレナリン、アドレナリンが正常値である必要はなく、これらが上昇している症例もある¹³⁾。Dubois らはドパミン産生褐色細胞腫の診断のためには血中または尿中ドパミン濃度の測定が有用であると報告している¹³⁾。

以上より本症例はアドレナリン、ノルアドレナリン産生も亢進しているドパミン産生褐色細胞腫であり、非常に稀な症例である。

高血圧を示さないドパミン産生褐色細胞腫であっても、約60%に周術期の血圧変動を認める。これは腫瘍摘出によりドパミンの分泌がなくなり交感神経からのノルアドレナリンの分泌が起こるためと考えられている^{8,9)}。本症例でも腫瘍操作時に血圧の上昇を認めているが、これは術中カテコラミン値から推察するに、ドパミンの上昇よりもむしろアドレナリン、ノルアドレナリンが優位に上昇しており血圧上昇作用を発揮したためと考えられる。

褐色細胞腫に対してはこうした周術期の過度な血圧変動を防ぐため、術前より α blocker を十分内服させることが重要である。しかし、ドパミン褐色細胞腫に対しての術前の α blocker の内服に関しては、一概に推奨はされないようである。周術期の心血管系イベントが起こるリスクが高くなるようで、術後にきわめて低血圧を呈し死亡に至った例も報告されている⁹⁾。ドパミン産生褐色細胞腫の場合、術前の α blocker の内服に関しては十分な注意が必要である。本症例では内服開始後に頭痛の増強がみられ、結果的に塩酸ドキサ

ゾシンは 1 mg/日 しか内服していない状態であった。

Walther ら⁴⁾によれば NF1 に悪性褐色細胞腫の合併は11.5%であったと報告しており、一般的な褐色細胞腫の約10%であり、特に NF1 に悪性細胞腫を合併しやすいという傾向は認められない。しかしドパミン産生褐色細胞腫には悪性の割合が約66%と高い傾向にあり¹⁴⁾、本症例においても今後嚴重な経過観察が必要である。

NF1 に合併した正常血圧副腎褐色細胞腫の 1 例を経験した。NF1 患者は正常人に比して褐色細胞腫を合併しやすい。高血圧を有していれば早期診断も可能であるが本症例のように正常血圧で経過する症例もあり、発症平均年齢である42歳前後で一度腹部超音波検査を行うことも早期発見のために重要であると考え

文 献

- 1) Zoller ME, Rembeck B, Oden A, et al.: Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. *Cancer* **79**: 2125-2131, 1997
- 2) Ledbetter DH, Rich DC, O'Connell P, et al.: Precise localization of NF1 to 17q11.2 by balanced translocation. *Am J Hum Genet* **44**: 20-24, 1989
- 3) 吉田雄一, 久保田由美子, 金田眞理, ほか: 神経線維腫症 1 型 (レックリングハウゼン病) の診断基準および治療ガイドライン. *日皮会誌* **118**: 1657-1666, 2008
- 4) Walther MM, Herring J, Enquist E, et al.: von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol* **162**: 1582-1586, 1999
- 5) Kalf V, Shapiro B, Lloyd R, et al.: The spectrum of pheochromocytoma in hypertensive patients with neurofibromatosis. *Arch Intern Med* **142**: 2092-2098, 1982
- 6) 高山達也, 加藤裕二, 藤田公生, ほか: von Recklinghausen 病に合併した褐色細胞腫の 1 例の報告と本法67例の分析. *日泌尿会誌* **92**: 479-483, 2001
- 7) 村山耕子, 川井紘一, 山下亀次郎, ほか: 高血圧を示さなかった褐色細胞腫の 1 例. *ホルモンと臨* **34**: 306-309, 1986
- 8) Foo SH, Chan SP, Ananda V, et al.: Dopamine-secreting pheochromocytomas and paragangliomas: clinical features and management. *Singapore Med J* **51**: e89-93, 2010
- 9) Proye C, Fossati P, Fontaine P, et al.: Dopamine-secreting pheochromocytoma: an unrecognized entity?: classification of pheochromocytomas according to their type of secretion. *Surgery* **100**: 1154-1162, 1986
- 10) Tam V, Ng KF, Fung LM, et al.: The importance of

- the interpretation of urine catecholamines is essential for the diagnosis and management of patient with dopamine-secreting paraganglioma. *Ann Clin Biochem* **42** : 73-77, 2005
- 11) Koch CA, Rodbard JS, Brouwers FM, et al. : Hypotension in a woman with a metastatic dopamine-secreting carotid body tumor. *Endocr Pract* **9** : 310-314, 2003
 - 12) Van Loon GR : Plasma dopamine : regulation and significance. *Fed Proc* **42** : 3012-3018, 1983
 - 13) Dubois LA and Gray DK : Dopamine-secreting pheochromocytomas : in search of a syndrome. *World J Surg* **29** : 909-913, 2005
 - 14) Tippet PA, McEwan AJ and Ackery DM : A re-evaluation of dopamine excretion in phaeochromocytoma. *Clin Endocrinol* **25** : 401-410, 1986

(Received on January 30, 2012)
(Accepted on May 30, 2012)